

10/542498

Rec'd PCT/PCT 15 JUL 2005 8

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2004年7月29日 (29.07.2004)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2004/063141 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 67/52, 69/76, 69/78, 69/92, C07B 57/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016474

(22) 国際出願日: 2003年12月22日 (22.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-8023 2003年1月16日 (16.01.2003) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 東レ・ファインケミカル株式会社 (TORAY FINE CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒279-8555 千葉県浦安市美浜一丁目8番1号 Chiba (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 森井 清二 (MORII,Seiji) [JP/JP]; 〒461-0001 愛知県名古屋市東区泉2丁目5番10号 Aichi (JP). 藤野 年弘 (FUJINO,Toshihiro) [JP/JP]; 〒511-0932 三重県桑名市東正和台2-9-18 Mie (JP). 佐藤 治代 (SATO,Haruyo) [JP/JP]; 〒454-0926 愛知県名古屋市中川区打出2-28 Aichi (JP).

(74) 代理人: 岩見 知典 (IWAMI, Tomonori); 〒520-8558 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社知的財産部内 Shiga (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESSES FOR THE RECOVERY OF OPTICALLY ACTIVE DIACYLTARTATIC ACIDS

(54)発明の名称: 光学活性ジアシル酒石酸の回収方法

(57) Abstract: A process of subjecting either a salt of an amine with an optically active diacyltartaric acid or a diastereomeric salt of an optically active amine with an optically active diacyltartaric acid which is obtained by optical resolution of a racemic amine by use of an optically active diacyltartaric acid to salt exchange with an aqueous acid solution, wherein an optically active diacyltartaric acid is preliminarily added to the aqueous acid solution. A process which comprises subjecting a raw material containing a racemic amine and an optically active diacyltartaric acid to optical resolution to recover one of the diastereomeric salts of optical isomers of the amine with the optically active diacyltartaric acid, treating the recovered diastereomeric salt with an aqueous acid solution to which an optically active diacyltartaric acid has been preliminarily added to recover a free optically active diacyltartaric acid, and recycling the free optically active diacyltartaric acid to the optical resolution step as the raw material.

(57) 要約: アミンと光学活性ジアシル酒石酸の塩、あるいはラセミ体のアミンを光学活性ジアシル酒石酸で光学分割して得た光学活性アミンと光学活性ジアシル酒石酸のジアステレオマー塩を酸性水溶液で塩交換するにあたり、酸性水溶液にあらかじめ光学活性ジアシル酒石酸を添加しておく。また、ラセミアミンと光学活性ジアシル酒石酸を含む原料を光学分割し一方の光学活性アミンと光学活性ジアシル酒石酸のジアステレオマー塩を分離し、得られたジアステレオマー塩をあらかじめ光学活性ジアシル酒石酸を添加した酸性水溶液で解塩して光学活性ジアシル酒石酸を回収し、得られた光学活性ジアシル酒石酸を光学分割工程の原料として光学分割工程へリサイクルする。

WO 2004/063141 A1

明細書

光学活性ジアシル酒石酸の回収方法

技術分野

本発明は、アミンと光学活性ジアシル酒石酸の塩を分解して、光学活性ジアシル酒石酸を回収する方法に関する。

背景技術

光学活性ジアシル酒石酸は、医薬の原料として重要な光学活性アミンを製造するための光学分割剤として重要な化合物であるが、光学分割工程で得られたジアステレオマー塩から光学活性ジアシル酒石酸を回収、リサイクル使用することが省資源的な工業プロセスを構築する上で必須である。光学活性アミンと光学活性ジアシル酒石酸からなるジアステレオマー塩を分解して光学活性ジアシル酒石酸を回収する方法として、(S) - 1, 2 - プロパンジアミンとジベンゾイル - D - 酒石酸のジアステレオマー塩を 9 % 塩酸水溶液に添加し、析出したジベンゾイル - D - 酒石酸をろ過で回収する方法（日本特許第 2712669 号公報（実施例 5））、(S) - 1, 2 - プロパンジアミンとジ - p - トルオイル - D - 酒石酸のジアステレオマー塩を 9 % 塩酸水溶液に添加し、析出したジ - p - トルオイル - D - 酒石酸をろ過で回収する方法（日本特許第 2917495 号公報（実施例 5））等が知られている。しかしながら、これらの方針をそのまま採用すると、固液分離で回収したジアシル酒石酸はブロック状に固まり易く、リサイクル使用する前に粉碎する工程が必要となる。また、ブロック状のジアシル酒石酸をそのまま光学分割工程に仕込むと、光学分割するために必須なアミンと光学活性ジアシル酒石酸の塩を形成するまでに長時間掛かるなどの課題があり、リサイクル使用できる性状の良い光学活性ジアシル - D - 酒石酸を回収することはできない。また、

(4 a R, 8 a R) - 1-n-プロピル-6-オキソデカヒドロキノリンとジ-p-トルオイル-L-酒石酸のジアステレオマー塩を希水酸化ナトリウム水溶液で処理し、ジ-p-トルオイル-L-酒石酸ジナトリウムを水層に残し、(4 a R, 8 a R) - 1-n-プロピル-6-オキソデカヒドロキノリンを塩化メチレンで抽出する解塩方法（日本特公平6-70063号公報（製造例1））も知られているが、ジ-p-トルオイル-L-酒石酸ジナトリウムからジ-p-トルオイル-L-酒石酸を回収する方法は記載されていない。

本発明の目的はアミンと光学活性ジアシル酒石酸の塩を分解して、リサイクル使用が容易な光学活性ジアシル酒石酸を工業的に回収する方法を提供することにある。さらに、光学分割して得た光学活性アミンと光学活性ジアシル酒石酸のジアステレオマー塩を分解して性状の良い光学活性ジアシル酒石酸の回収法、および得られた光学活性ジアシル酒石酸を光学分割工程へリサイクルする方法を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは前記課題を解決する方法について銳意検討した結果、本発明に到達した。すなわち、アミンと光学活性ジアシル酒石酸の塩から光学活性ジアシル酒石酸を酸性水溶液から回収する方法において、酸性水溶液中にあらかじめ光学活性ジアシル酒石酸を添加する光学活性ジアシル酒石酸の回収方法であり、アミンと光学活性ジアシル酒石酸の塩が、ラセミ体のアミンを光学活性ジアシル酒石酸で光学分割して得たジアステレオマー塩である光学活性ジアシル酒石酸の回収方法である。また、ラセミアミンと光学活性ジアシル酒石酸を含む原料を光学分割し、一方の光学活性アミンと光学活性ジアシル酒石酸のジアステレオマー塩を分離する光学分割工程、得られたジアステレオマー塩を酸性水溶液で光学活性アミンと光学活性ジアシル酒石酸に分解する解塩工程、および解塩工程において得られた光学活性ジアシル酒石酸を回収し、回収した光学活性ジアシル酒石酸を光学分割工程の原料として光学分割工程へリサイクルするリサイクル工程からなる、光学活性ジアシル酒石酸の回収方法であって、解塩工程において用いる酸性

水溶液にあらかじめ光学活性ジアシル酒石酸を添加しておく方法である。

発明を実施するための最良の形態

本発明に於いて、原料として使用するアミンと光学活性ジアシル酒石酸の塩とは、光学不活性なアミンと光学活性ジアシル酒石酸の塩、ラセミ体のアミンと光学活性ジアシル酒石酸のジアステレオマー塩、光学活性アミンと光学活性ジアシル酒石酸の塩のいずれも使用できる。また、光学活性ジアシル酒石酸でラセミ体のアミンを光学分割し、ろ過分離された結晶状のジアステレオマー塩、またろ過母液中に含まれ光学対掌体のジアステレオマー塩のいずれも使用できる。ここで、塩に含まれるアミンの光学純度はいかなる値でも使用できる。また、アミンの種類は特に限定しないが、光学不活性アミンとしてはベンジルアミンやシクロヘキシルアミン等が挙げられる。また、ラセミ体のアミンも特に限定しないが、1,2-ジアミノプロパン、3-アミノブタン、3-アミノペンタンニトリル、2-シクロプロピルアミノシクロヘキサノール等の脂肪族アミン類、 α -ナフチルエチルアミン、 α -フェニルエチルアミン、1-メチル-3-フェニルプロピルアミン、 α -（p-クロルフェニル）エチルアミン、 α -（トルイルエチル）アミン等の芳香族アミン類、3-アミノピロリジン、3-アミノ-1-ベンジルピロリジン、3-フェニル-1-プロピルピペリジン等の複素環アミン類が挙げられる。

光学活性ジアシル酒石酸としては、光学活性ジベンゾイル酒石酸、光学活性ジ-p-トルオイル酒石酸、光学活性ジ-m-トルオイル酒石酸、光学活性ジ-o-トルオイル酒石酸、光学活性ジアニソイル酒石酸、光学活性ジ-m-メトキシベンゾイル酒石酸、光学活性ジ-o-メトキシベンゾイル酒石酸等の安息香酸エステル類、光学活性ジフェニルアセチル酒石酸等のフェニル酢酸エステル、光学活性ジアセチル酒石酸、光学活性ジプロピオニル酒石酸等の脂肪族カルボン酸エステル類が挙げられるが、好ましくは光学活性ジベンゾイル酒石酸、光学活性ジ-p-トルオイル酒石酸、光学活性ジ-m-トルオイル酒石酸、光学活性ジ-o-トルオイル酒石酸、光学活性ジアニソイル酒石酸、光学活性ジ-m-メトキシベンゾイル酒石酸、光学活性ジ-o-メトキシベンゾイル酒石酸である。

ここで、アミンとジアシル酒石酸のジアステレオマー塩としては何れの組み合わせでも問題ないが、例えば、

(1) 光学活性ジベンゾイル酒石酸の場合には、1, 2-ジアミノプロパン、3-アミノピロリジン、1, 2-ジアミノシクロヘキサン、 α -ナフチルエチルアミン、 α -フェニルアミン、1-メチル-3-フェニルプロピルアミン等の塩が好ましい。

(2) 光学活性ジ-p-トルオイル酒石酸の場合には、1, 2-ジアミノプロパン、 α - (p-クロルフェニル) エチルアミン、 α - (トルイルエチル) アミン、1-メチル-3-フェニルプロピルアミン、2-シクロプロピルアミノシクロヘキサノール、3-フェニル-1-プロピルペリジン等の塩が好ましい。

(3) 光学活性ジ-p-メトキシベンゾイル酒石酸の場合には1, 2-ジアミノプロパン、3-アミノペンタンニトリル、1-メチル-3-フェニルプロピルアミン等の塩が好ましい。

ここで、光学活性ジアシル酒石酸とはD体、L体のいずれをも含み、光学純度が98%ee以上であることを意味する。

酸性水溶液は特に限定されないが、好ましくは塩酸、硫酸、磷酸、硝酸等の無機酸の水溶液であり、好ましくは塩酸、硫酸、磷酸水溶液、特に好ましくは塩酸、硫酸水溶液である。酸濃度は、2~40重量%、好ましくは5~30重量%であり、より好ましくは7~20重量%である。酸使用量はジアステレオマー塩に含まれるアミンと当量以上あればよいが、好ましくは1.5~3.0当量、より好ましくは1.8~2.5当量である。光学活性ジアシル酒石酸は一般に嵩高い化合物なので、塩交換により析出してくる光学活性ジアシル酒石酸のスラリーが効率よく攪拌できる濃度である5~15%になるように酸濃度と使用量を決めるのが好ましい。

光学活性酒石酸の塩を攪拌した酸性水溶液中に直接添加すると、一気に光学活性ジアシル酒石酸が析出してブロック状になり、光学活性酒石酸の塩もブロックに巻き込まれるために、塩交換が円滑に進まない。特に、工業的に光学活性アミンを製造する方法として光学活性酒石酸誘導体で分割する場合には、光学活性アミンの回収率も低下するために好ましくない。また、水酸化ナトリウム等の塩基

性水溶液にジアステレオマー塩を添加すると、光学活性ジアシル酒石酸はジナトリウム塩として水溶液に溶解するので塩交換は円滑に進行するが、ジアシル酒石酸ジナトリウム塩が析出しない濃度まで希釈すると、遊離状態の光学活性アミン類を抽出するのに大量の有機溶媒を使用するか、あるいは抽出能力の高いクロロホルム等のハロゲン系の溶媒を使用しなければならず、環境汚染に配慮した工業的製造法として好ましくない。また、光学活性ジアシル酒石酸がアルカリで加水分解されるため、光学活性ジアシル酒石酸の回収率が低減するだけでなく、水溶液中の光学活性ジアシル酒石酸ジナトリウム塩を酸性にして晶析・濾過した光学活性ジアシル酒石酸の化学純度も低下する等、リサイクル使用するには好ましくない。

酸水溶液中での塩分解を円滑に行うには、あらかじめアミンとの塩、あるいは光学活性アミンとのジアステレオマー塩に含まれるものと同種類の光学活性ジアシル酒石酸を酸水溶液中に添加しておく。添加量は光学活性ジアシル酒石酸の種類、塩交換条件にもよるが、酸水溶液の0.05～3重量%が好ましく、特に好ましくは0.1～2重量%である。アミン塩、あるいはジアステレオマー塩を添加する速度が速い場合にはあらかじめ添加する光学活性酒石酸を多く使用し、遅い場合には添加量は少なくても良好に塩交換できる。添加量が多くても塩交換には問題ないが、回収する光学活性ジアシル酒石酸のリサイクル量が多くなり、効率的な製造法にならないので好ましくない。

塩交換する温度は好ましくは0～50℃であり、より好ましくは20～40℃である。この範囲であれば塩交換は良好に進行するが、50℃より高くすると塩交換速度は早くなるものの、析出する光学活性ジアシル酒石酸が種類によってはメルト状態になるため、ブロックを形成しやすくなるので好ましくない。

塩交換に必要な時間は、塩交換の温度や塩の種類等により異なるが、通常は1～10時間である。あらかじめ添加してある光学活性ジアシル酒石酸のスラリー中にアミンの塩やジアステレオマー塩を添加するので塩交換の状況は把握しにくいが、アミンの塩やジアステレオマー塩と光学活性酒石酸の結晶型が異なる場合が多いので、詳細に観察していれば塩交換状況は把握できる。塩交換状況を正確に把握するには、酸水溶液中の溶解しているアミン量を定量する方法が採用でき

る。また、光学分割工程で目的とする光学活性体の塩を固液分離した母液を使用して塩交換する場合には、あらかじめ有機溶媒を濃縮等で除去しておくほうが、円滑に塩交換することができる。特に光学活性ジアシル酒石酸が溶解する有機溶媒を除去しておかないと、光学活性ジアシル酒石酸の回収率が低下するので好ましくない。ろ過母液が水と水溶性有機溶媒の混合溶液の場合には、あらかじめ有機溶媒を減圧除去した水溶液が使用できる。またろ過母液が水溶液の場合にはそのまま使用することができるが、そのままでは解塩工程の濃度が希薄になりすぎる場合には濃縮して濃度調整してから、前記のジアステレオマー塩の塩交換方法を採用すればよい。また、光学分割工程で光学活性ジアシル酒石酸と無機酸や酢酸等の有機カルボン酸を併用した場合には、ろ過母液中にこれらの酸類が含まれるが、水溶性の酸であれば前記と同様に解塩工程でそのまま使用することができる。水溶性の酸でない場合には、析出する光学活性ジアシル酒石酸中に混入するが、光学分割工程へリサイクルする際に塩調整すればよい。

かくして光学活性ジアシル酒石酸を含む酸水溶液で塩交換して回収した光学活性ジアシル酒石酸はスラリー性状も良好である。析出した光学活性ジアシル酒石酸を回収するには減圧ろ過や加圧ろ過、あるいは遠心脱液法が採用できるが、本法によって回収した光学活性ジアシル酒石酸はろ過性状も良好である。本法により回収された光学活性ジアシル酒石酸は光学純度の低下もなく、化学純度も高い。

回収した光学活性ジアシル酒石酸を光学分割の出発原料として使用する場合には、乾燥してリサイクル使用することもできるが、分割溶媒が水、または含水溶媒であればそのままリサイクル使用することができる。

光学分割の方法は特に限定されないが、たとえば、ラセミアミンと光学活性ジアシル酒石酸を溶媒中で混合し、ジアステレオマー塩を合成した後、該ジアステレオマー塩を析出させることにより光学分割することができる。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

光学活性ジアシル酒石酸の光学純度は光学純度分析用カラム（ダイセル化学工業株式会社製CHIRALCEL OJ）を装着したHPLCで分析した。

化学純度はODSカラムを装着したHPLCで分析した。

実施例 1

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した300mlの3口フラスコに、ラセミ1, 2-ジアミノプロパン14.8g(0.2モル)、ジ-p-トルオイル-D-酒石酸40.4g(0.1モル 光学純度99.5%ee)、水170g、および35%塩酸18.8g(0.18モル)を仕込み、攪拌しながら60℃まで昇温して溶解させた。次いで攪拌しながら25℃まで冷却し、析出結晶をろ過して37.5gのジアステレオマー塩と、ろ過母液203.5gを得た。析出したジアステレオマー塩に含まれる1, 2-ジアミノプロパンの光学純度は76%eeであった。得られたジアステレオマー塩を水で再結晶し、ろ過・乾燥して20.8gのジアステレオマー塩を得た。析出したジアステレオマー塩に含まれる1, 2-ジアミノプロパンの光学純度は98.5%eeであった。

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した300mlの3口フラスコに、95%硫酸6.7g(0.07モル)と水115gを仕込み、25~30℃で攪拌しながらジ-p-トルオイル-D-酒石酸0.5gを添加し、滑らかなスラリーになるまで攪拌した。ここに、先のジアステレオマー塩を0.5g添加して10分間攪拌し、塩交換されて析出したジ-p-トルオイル-D-酒石酸が結晶化されるのを確認したのち、残り20.8gを1時間で少量ずつ添加した。さらに2時間攪拌を継続したのち、析出結晶をろ過・乾燥してジ-p-トルオイル-D-酒石酸17.6gを得た。回収率98.0%、光学純度は99.5%eeであり、光学分割工程、解塩工程でラセミ化は併発していなかった。HPLCで不純物ピークは検出されなかった。

実施例 2

攪拌機、ジムロート、滴下ロート、温度計を装着した300mlの4口フラスコに、95%硫酸5.3g(0.06モル)と水50gを仕込み、25~30℃

で攪拌しながらジー p - トルオイル - D - 酒石酸 0. 1 g を添加し、滑らかなスラリーになるまで攪拌した。ここに、実施例 1 で得たろ過母液 203. 5 g を 80 g まで減圧濃縮した溶液を 2 時間でゆっくり滴下した。さらに 2 時間攪拌を継続したのち、析出結晶をろ過・乾燥してジー p - トルオイル - D - 酒石酸 13. 1 g を得た。光学純度は 99. 5 % e e であり、光学分割工程、解塩工程でラセミ化は併発していなかった。HPLC で不純物ピークは検出されなかった。

実施例 3

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した 200 ml の 3 口フラスコに、ラセミ 1, 2 - ジアミノプロパン 4. 4 g (0. 06 モル)、回収したジー p - トルオイル - D - 酒石酸 11. 6 g (0. 03 モル 光学純度 99. 5 % e e)、水 51 g、および 35% 塩酸 5. 6 g (0. 054 モル) を仕込み、攪拌しながら 60 °C まで昇温して溶解させた。次いで攪拌しながら 25 °C まで冷却し、析出晶析をろ過して 11. 2 g のジアステレオマー塩を得た。析出したジアステレオマー塩に含まれる 1, 2 - ジアミノプロパンの光学純度は 75 % e e であり、実施例 1 の結果とほぼ同様の成績が得られた。

実施例 4

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した 2 L の 3 口フラスコに、ラセミ 2 - シクロプロピルアミノシクロヘキサノール 155. 2 g (1. 0 モル)、ジー p - トルオイル - D - 酒石酸 270. 4 g (0. 7 モル 光学純度 99. 5 % e e)、メタノール 430 g、水 184 g、および 35% 塩酸 10. 9 g を仕込み、70 °C で 1 時間攪拌して溶解させた。ついで 50 °C まで冷却してから種晶 0. 1 g を添加して 30 分間攪拌して結晶を析出させたのち、室温まで冷却してさらに 1 時間攪拌した。析出結晶をろ過して 258. 2 g のジアステレオマー塩を得た。得られた塩をメタノール 192 g と水 56 g の混合溶媒で再結晶し、析出したジアステレオマー塩 220. 4 g を得た。析出結晶中に含まれる 2 - シクロプロピルアミノシクロヘキサノールの光学純度は 99. 0 % e e (R 体) であり、分析から純分は 60. 4 g であり、収率は 77. 8 % (R 体基準) であった。また、含有

されるジ-p-トルオイル-D-酒石酸は純度分析から150.2gであった。

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した2Lの3口フラスコに、水900m1と95%硫酸48.1gを仕込み、25~30℃で攪拌した。ここに、ジ-p-トルオイル-D-酒石酸10.0gを添加し、滑らかなスラリーになるまで20分間攪拌した。ついで、攪拌しながらジアステレオマー塩1gを添加し、5分間攪拌して解塩して析出したジ-p-トルオイル-D-酒石酸が結晶状態になったのを確認したのち、残りのジアステレオマー塩を約2時間で添加した。さらに4時間攪拌したのち、析出したジ-p-トルオイル-D-酒石酸を小型遠心脱水機で単離した。リンスには水50gを使用した。単離結晶を乾燥し、ジ-p-トルオイル-D-酒石酸155.0g得た。回収率は96.8%であり、光学純度の低下はなかった。HPLCによる化学純度も良好であった。

比較例1 (CPCH/D-PTTA, 直接解塩)

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した2Lの3口フラスコに、水900m1と95%硫酸81.9gを仕込み、25~30℃で攪拌した。ここに、実施例4と同様にして得たジアステレオマー塩を5分ごとに1gずつ添加し、1時間攪拌したが塊状物がフラスコ壁にこびり付き、結晶にならなかった。さらに、残りのジアステレオマー塩を約2時間で添加し、1晩室温下で攪拌したが、結晶形状のジ-p-トルオイル-D-酒石酸は得られなかった。

実施例5

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した2Lの3口フラスコに、実施例4のジ-p-トルオイル-D-酒石酸遠心脱水の母液を仕込み、50~60℃で約350gになるまで減圧濃縮した。濃縮液を20~30℃に冷却し、攪拌しながら48%水酸化ナトリウム水溶液85gを滴下して(R)-2-シクロプロピルアミノシクロヘキサノールを遊離させた。ついでトルエン300gで2回抽出し、トルエン層を水60gで洗浄してから減圧濃縮して、(R)-2-シクロプロピルアミノシクロヘキサノールを59.8g含有する濃縮液110gを得た。濃縮液を真空蒸留して、91~94℃/0.9~1.1kPaの留分として(R)-2-

シクロプロピルアミノシクロヘキサノールを 55.3 g 得た。光学純度は 99.0% ee で、解塩工程・蒸留工程での光学純度低下はなかった。

比較例 2

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した 2 L の 3 口フラスコに、実施例 4 で得たジアステレオマー塩 220.4 g ((R) - 2-シクロプロピルアミノシクロヘキサノール 60.4 g (0.39 モル)、ジ-p-トルオイル-D-酒石酸 150.2 g (0.39 モル))、水 513 ml を仕込み 20~30°C で攪拌した。ついで、20% 水酸化ナトリウム水溶液 157 g (0.79 モル) を約 1 時間で滴下して解塩した。水溶液をトルエン 600 g で 3 回抽出したが、(R) - 2-シクロプロピルアミノシクロヘキサノールの回収率は 56% と低かった。抽残水層を 95% 硫酸で pH 1 以下に調整したのち析出結晶をろ過したが、ジ-p-トルオイル-D-酒石酸の化学純度は約 93% であり、加水分解した p-トルイル酸が混入していた。

実施例 6

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した 300 ml の 3 口フラスコに、ラセミ 1, 2-ジアミノプロパン 5.0 g (0.07 モル)、ジベンゾイル-L-酒石酸 1 水和物 25.6 g (0.07 モル) 光学純度は 99.4% ee)、水 100 g を仕込み、攪拌しながら 60°C まで昇温して溶解させた。次いで攪拌しながら 25°C まで冷却し、析出晶析をろ過・乾燥して 12.8 g のジアステレオマー塩を得た。析出したジアステレオマー塩に含まれる 1, 2-ジアミノプロパンの光学純度は 92.5% ee であり、ジベンゾイル-L-酒石酸は 10.6 g であった。

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した 300 ml の 3 口フラスコに、4% 塩酸水溶液 91 g を仕込み、25~30°C で攪拌しながらジベンゾイル-L-酒石酸 1 g を添加し、滑らかなスラリーになるまで攪拌した。ここに、先のジアステレオマー塩を 0.5 g で添加し、10 分間攪拌して解塩されて析出したジベンゾイル-L-酒石酸が結晶化されるのを確認したのち、残りを 1 時間で少量ずつ添加した。さらに 2 時間攪拌を継続したのち、析出結晶をろ過・乾燥してジベンゾ

イルーL-酒石酸10.9gを得た。回収率は94.0%であった。光学純度は99.4%eeであり、光学分割工程、解塩工程でラセミ化は併発していなかった。HPLCで不純物ピークは検出されなかった。

実施例7

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した500mlの3口フラスコに、5%硫酸水溶液200gを仕込み、25~30℃で攪拌しながらジアニソイルーL-酒石酸（光学純度99.6%ee）1gを添加して攪拌した。この溶液中に、アミノペンタンニトリルとジアニソイルーL-酒石酸（光学純度99.6%ee）の塩1gを添加し、滑らかなスラリーになるまで約10分間攪拌した。塩交換により析出したジアニソイルーL-酒石酸が結晶化されたのを確認したのち、アミノペンタンニトリルとジアニソイルーL-酒石酸（光学純度99.6%ee）の塩48.7g（合計0.1モル）を約1時間で添加し、更に2時間攪拌した。析出結晶をろ過・乾燥してジアニソイルーL-酒石酸を42.8g得た。回収率は97.8%であった。光学純度は99.6%eeであり、解塩工程でラセミ化は併発していなかった。

実施例8

実施例7と同様にして、3-アミノピロリジンとジアニソイルーL-酒石酸（光学純度99.6%ee）の塩50.4gを塩交換し、乾燥ジアニソイルーL-酒石酸を41.3g得た。回収率は94.3%であった。光学純度は99.6%eeであり、解塩工程でラセミ化は併発していなかった。

実施例9

実施例7と同様にして、ベンジルアミンとジアニソイルーL-酒石酸（光学純度99.6%ee）の塩52.5gを塩交換し、乾燥ジアニソイルーL-酒石酸を42.3g得た。回収率は96.6%であった。光学純度は99.6%eeであり、解塩工程でラセミ化は併発していなかった。

産業上の利用可能性

本発明によれば、ラセミアミンの光学分割で使用される光学分割剤の光学活性ジアシル酒石酸を効率よく回収することができる。回収した光学活性ジアシル酒石酸は光学活性アミンの製造用分割剤として再使用することができる。

請求の範囲

1. アミンと光学活性ジアシル酒石酸の塩から、光学活性ジアシル酒石酸を酸性水溶液から回収する方法において、酸性水溶液中にあらかじめ光学活性ジアシル酒石酸を添加しておくことを特徴とする光学活性ジアシル酒石酸の回収方法。
2. アミンと光学活性ジアシル酒石酸の塩が、ラセミ体のアミンを光学活性ジアシル酒石酸で光学分割して得たジアステレオマー塩であることを特徴とする請求項1記載の光学活性ジアシル酒石酸の回収方法。
3. 酸性水溶液の温度が0～50℃であることを特徴とする請求項1または2記載の光学活性ジアシル酒石酸の回収方法。
4. 光学活性ジアシル酒石酸が、光学活性ジベンゾイル酒石酸、光学活性ジトルオイル酒石酸、光学活性ジメトキシベンゾイル酒石酸であることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項記載の光学活性ジアシル酒石酸の回収方法。
5. 光学活性ジアシル酒石酸の添加量が酸性水溶液の0.05～3重量%であることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項記載の光学活性ジアシル酒石酸の回収方法。
6. 酸性水溶液が無機酸の水溶液であることを特徴とする請求項1～5のいずれか1項記載の光学活性ジアシル酒石酸の回収方法。
7. ラセミアミンと光学活性ジアシル酒石酸を含む原料を光学分割し一方の光学活性アミンと光学活性ジアシル酒石酸のジアステレオマー塩を分離する光学分割工程、得られたジアステレオマー塩を酸性水溶液で光学活性アミンと光学活性ジアシル酒石酸に分離する解塩工程、および解塩工程において得られた光学活性ジアシル酒石酸を回収し、回収した光学活性ジアシル酒石酸を光学分割工程の原料として光学分割工程へリサイクルするリサイクル工程からなる光学活性ジアシル酒石酸の回収方法であって、解塩工程において用いる酸性水溶液にあらかじめ光学活性ジアシル酒石酸を添加しておくことを特徴とする光学活性ジアシル酒石酸の回収方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP03/16474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl' C07C67/52, 69/76, 69/78, 69/92, C07B57/00
--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl' C07C67/52, 69/76, 69/78, 69/92, 209/88, 211/11,
C07C211/27, 213/10, 215/44, 253/34, 255/24, C07D207/09,
C07B57/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 3-72446 A (Toray Industries, Inc.), 27 March, 1991 (27.03.91), (Family: none)	1-7
A	JP 3-223236 A (Toray Industries, Inc.), 02 October, 1991 (02.10.91), (Family: none)	1-7
A	WO 00/17153 A1 (LONZA AG.), 30 March, 2000 (30.03.00), & EP 1115696 A1 & US 6462229 B1 & JP 2002-526468 A	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 March, 2004 (12.03.04)

Date of mailing of the international search report
06 April, 2004 (06.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07C67/52, 69/76, 69/78, 69/92, C07B57/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07C67/52, 69/76, 69/78, 69/92, 209/88, 211/11,
C07C211/27, 213/10, 215/44, 253/34, 255/24,
C07D207/09, C07B57/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 3-72446 A (東レ株式会社) 1991.03.27 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 3-223236 A (東レ株式会社) 1991.10.02 (ファミリーなし)	1-7
A	WO 00/17153 A1 (LONZA AG) 2000.03.30 & EP 1115696 A1 & US 6462229 B1 & JP 2002-526468 A	1-7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.03.2004

国際調査報告の発送日

06.4.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松本 直子

4H 9546

電話番号 03-3581-1101 内線 3443